Aus der Abteilung Innere Medizin V (Poliklinik)
Kommissarischer Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Tennessee Antigen bei Hypophysentumoren und anderen Neoplasien

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ULRICH MARKUS MACK
aus Aulendorf

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Abteilung Innere Medizin V (Poliklinik)
Kommissarischer Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Tennessee Antigen bei Hypophysentumoren und anderen Neoplasien

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ULRICH MARKUS MACK
aus Aulendorf

1983

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Frau Professor Dr. R. Rössler
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Eggstein

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Frau Prof. Dr.med. R. Rössler danke ich für die Überlassung des Themas und die vorzügliche Betreuung bei der Ausführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr.med. M. Eggstein, Kommissarischer Direktor der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen, möchte ich - stellvertretend für alle diejenigen Mitarbeiter, die mich beim experimentellen Teil sowie bei der Datenerhebung unterstützt haben - danken.

Meinen Schwiegereltern, Hans und Ingeborg Höhne, möchte ich meine besondere Anerkennung für die große Sorgfalt aussprechen, mit der sie die maschinenschriftliche Ausfertigung der Dissertation erstellt haben.

Meiner Frau danke ich für ihre Geduld und die freundlichen Aufmunterungen während der Anfertigung der Arbeit.

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	
1. Prinzip des Verfahrens	4
2. Probengewinnung	4
3. Perchlorsäure-Extraktion	4
4. Dialyse	5
5. TennaGen-Bestimmung	5
6. Berechnung der TennaGen-Titer	7
7. Qualitätskontrolle	8
III. Ergebnisse	
a) Gesunde Probanden	9
b) Hyperprolaktinämie	
1. Prolaktinproduzierende Hypophysenadenome	9
2. Patienten mit Hyperprolaktinämie ohne neuroradiologischen Nachweis eines Hypophysentumors	13
3. Patienten, bei denen nach Resektion bzw. Radiatio eines prolaktinproduzierenden Hypophysenadenoms keine Rezidive auftraten	17
4. Verlauf	18
c) Akromegalie	
1. Hypophysenadenome mit vermehrter hGH-Sekretion	20
2. Patienten mit florider Akromegalie ohne neuroradiologischen Nachweis eines Hypophysentumors	22

UNIV. LEIDEN NRL.

Seite

3. Patienten ohne Rezidivtumor nach Resektion eines Hypophysenadenoms wegen Akromegalie 22
4. Verläufe 24

d) Hypophysenadenome mit vermehrter hGH-und Prolaktinsekretion 27
e) Morbus Cushing 29
f) Geschwülste aus entwicklungsgeschichtlichen Resten
1. Craniopharyngeome 30
2. Chordome 31
g) Lymphome
1. Maligne Lymphome 32
2. Chronisch-lymphatische Leukämie ... 34
3. Monoklonale Gammopathien 35
h) Mamma-Karzinome 35
i) Verschiedene intrakranielle Tumoren .. 37
j) Sonstige 39

IV. D i s k u s s i o n

1. Kritik der Methodik 41
2. TennaGen bei gesunden Probanden 41
3. TennaGen-Bestimmung bei Prolaktinomen und Patienten mit Hyperprolaktinämie 42
4. Akromegalie 46
5. Hypophysenadenome mit vermehrter hGH- und Prolaktinsekretion 48
6. Morbus Cushing 48
7. Geschwülste aus entwicklungsgeschichtlichen Resten 49

Seite

8. Lymphome 50
9. Mamma-Karzinome 50
10. Verschiedene intrakranielle Tumoren 51
11. Sonstige 51

V. Zusammenfassung 52

VI. Literaturverzeichnis . 53

I. Einleitung

Gold und Freedman berichteten erstmals 1965 über das Karzinoembryonale Antigen (CEA), ein tumorassoziiertes Antigen, das sie aus Karzinomen des Kolons isoliert hatten (4). In der Folge wurden zahlreiche Antigenextraktionen aus Kolonkarzinomen und deren gepoolten Metastasen vorgenommen, wobei mit unterschiedlichen Trenntechniken (z.B. Zirkonylphosphat-Gel oder Ammoniumsulfat) gearbeitet wurde. Untersuchungen über die biochemische und immunchemische Zusammensetzung der verschiedenen CEA-Präparationen ergaben, daß CEA nicht in reiner Form existiert, sondern ein biochemisch heterogenes Glykoprotein mit unterschiedlichen Aminosäureanteilen und Zuckerresten ist (11).

Potter et al. gewannen 1974 aus Adenokarzinomen des Kolons ein karzinoembryonales Antigen, das sich in seiner biochemischen Zusammensetzung von Golds CEA unterschied (11). Ursprünglich als JCL-CEA bezeichnet, nannten sie es später Tennessee Antigen (TennaGen)(11). Bei Untersuchungen mit Immunelektrophorese, Ouchterlony-Geldiffusion und Hämagglutinationsinhibition auf Identität mit mehreren CEA-Präparationen (Gold, Roche Standard, WHO Standard u.a.) ergaben sich keine Kreuzreaktionen (5,11,12). Zur Bestimmung der TennaGen-Titer im Patientenserum wurde ein Hämagglutinationsinhibitionstest entwickelt; darin besteht ein Gegensatz zu anderen CEA-Präparationen, bei denen die CEA-Bestimmung mit einem Radioimmunassay durchgeführt wird.

Der CEA-RIA ist der erste Tumormarkertest, der eine breite klinische Anwendung gefunden hat. Ein erstes wichtiges Anwendungsgebiet des CEA-Tests liegt in der Beurteilung der Ausbreitung einer Krebserkrankung (vor allem bei kolorektalen Tumoren, Lungen- und Brustkarzinomen) zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. eines Rezidivs, da eine gewisse Korrelation zwischen der CEA-Konzentration im Serum und der absoluten Tumormasse besteht (6).

Das zweite wichtige Anwendungsgebiet des CEA-Tests, das gegenwärtig in der Praxis größere Bedeutung erlangt hat, ist die Überwachung bereits behandelter Patienten zur frühestmöglichen Entdeckung von Rezidiven und zur Beurteilung der Wirksamkeit eines chirurgischen Eingriffs oder einer eingeschlagenen Therapie (Chemo-,Radio- oder auch Hormontherapie) (6,10). Potter et al. kamen mit der TennaGen-Bestimmung auf dem Gebiet der kolorektalen Karzinome zu vergleichbaren Ergebnissen (11).

Die Forschungsarbeiten über CEA beschränkten sich jedoch nicht auf die drei oben erwähnten Karzinome, sondern dehnten sich auch auf andere Malignome sowie benigne Tumorerkrankungen aus. Die Literatur hat hier beträchtlich an Umfang gewonnen.

Vergleichsweise wenig Mitteilungen gibt es über den Wert einer TennaGen-Bestimmung bei nicht kolorektalen Malignomen. Die Arbeiten von Potter et al. (11,12) und Jordan und Mitarbeitern (5) befaßten sich hauptsächlich mit Karzinomen des Gastrointestinaltraktes, der Lunge und der Brust und mit nicht-tumorösen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes. Aufgabe dieser Arbeit war es deshalb,

TennaGen-Werte im Serum bei verschiedenen nicht-kolorektalen Malignomen, benignen Tumoren und nicht-tumorösen Erkrankungen zu bestimmen. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf Tumoren der Hypophyse.

II. Methodik

1. Prinzip des Verfahrens

Die Bestimmung der TennaGen-Titer in Patientenseren erfolgte mit Hilfe des Tennessee Antigen Assay durch Hämagglutinationsinhibition (TennaGen, Fa. Oxford-Lancer, Oxford Laboratories GmbH, München). Zur Durchführung des Assay benötigt man: Perchlorsäure-Extrakt von Standard-, Kontroll-bzw. Patientenserum, Anti-TennaGen-Antikörper und mit TennaGen beladene menschliche Erythrozyten als Indikatorzellen.

Der Tennessee Antigen Assay basiert auf der Tatsache, daß Antikörper gegen TennaGen die Indikatorzellen zu agglutinieren vermögen. Das Agglutinationsvermögen dieser Antikörper wird infolge Blockierung derselben durch spezifische Antigene (Tennessee-Antigen) aufgehoben, so daß die ausbleibende (gehemmte) Agglutination einem positiven Antigennachweis gleichkommt.

2. Probengewinnung

Als Ausgangsmaterial diente Serum aus ca.5-10 ml Blut von Patienten mit endokrinen und neoplastischen Erkrankungen. Das Serum wurde bis zur weiteren Verarbeitung bei mindestens -30°C aufbewahrt.

3. Perchlorsäure-Extraktion

Zu 1,0 ml Serum wurde 1,0 ml 1,1 M Perchlorsäurelösung pipettiert. Die Mischung wurde im verschlossenen Zentrifugenröhrchen mit Hilfe

eines Magnetrührers 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgte Zentrifugation während 15 Minuten bei ca. 17 x 100 x g. Der Überstand wurde dann dialysiert.

4. Dialyse

Als semipermeable Membran dienten Visking-Dialysierschläuche Typ 27/32, mit einer Breite (flach) von 34 mm, einer Wandstärke von 0,025 mm und einem durchschnittlichen Porendurchmesser von 15-20 Å (Fa. Serva, Heidelberg).

Sie wurden vor ihrer Verwendung kurz in ein Becherglas mit Leitungswasser gegeben. Eine Seite des auch innen befeuchteten Dialyseschlauches wurde aus dem Bad gezogen und einseitig fest verknotet. Der Überstand aus dem Zentrifugenröhrchen wurde in den Dialyseschlauch gegeben und der Schlauch fest verknotet. Maximal 7 Dialysierschläuche wurden in 5000 ml Leitungswasser mindestens 24 Stunden bei Raumtemperatur dialysiert. Die dialysierten Proben wurden entweder sogleich für die TennaGen-Bestimmung verwendet oder für eine spätere Verwendung bei mindestens -30°C tiefgefroren.

5. TennaGen-Bestimmung

Die Bestimmung des Antigens ist ein Zwei-Punkte-Test, bei dem jeweils eine 70- und eine 100%ige Konzentration des TennaGen-Standardextrakts und des Patientenserumextrakts verwendet werden.

Durch Aufziehen von 35µl der Probe und 15µl Phosphatpufferlösung in eine Hamiltonspritze erreicht man eine 70%ige Konzentration.

Mikrotiterplatte für TennaGenbestimmung

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
G	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
H	Ø	■	Ø	■	Ø	■	Ø	■	Ø	■	Ø	■

1	2	3	4	5	6

Standard-extrakt — Serumextrakt

0 = 25µl TennaGen-Verdünner

Ø = 100% Konzentration des Standardextrakts bzw. Serumextrakts

■ = 70% Konzentration des Standard- bzw. Serumextrakts

50µl des unverdünnten Standardextrakts wurden mit einer Hamiltonspritze in H1 gegeben, 50µl des auf 70% verdünnten Standardextrakts in H2 gefüllt. H3 bis H12 wurden analog mit Testproben befüllt.

G1 bis G12, F1 bis F12 und E1 bis E12 wurden mit je 25µl Phosphatpufferlösung mit einer Tropfenpipette befüllt. Vorbefeuchtete Mikrodilutoren wurden mit Phosphatpufferlösung auf genaue Abgabe

von 25µl Arbeitshub geprüft. Die Verdünnung des Standardextrakts und der Proben erfolgte mit 25µl-Dilutoren, beginnend bei Reihe H über Reihe G und F bis einschließlich Reihe E. In alle Vertiefungen wurden 25µl Anti-Tennessee-Antigen-Serum mit Hilfe einer Mikrotiter-Tropfenpipette gegeben.

Um eine gute Durchmischung der Proben zu erreichen, wurde die so befüllte Mikrotiterplatte sanft gegen den Handballen gestoßen.

Die Mikrotiterplatte wurde mit einer zweiten Platte bedeckt und bei Raumtemperatur 30 Minuten lang inkubiert.

In jede vorinkubierte Vertiefung der Mikrotiterplatte wurden mit Hilfe einer Mikrotiter-Tropfenpipette 25µl Indikatorzellen gegeben. Die gesamte Mikrotiterplatte wurde mit einem Blatt transparenter Siegelfahne verschlossen. Um eine gute Durchmischung zu erreichen, wurde die Platte umgedreht und mehrmals gegen die Handinnenfläche geschlagen. Anschließend wurde die Platte wieder nach oben gewendet. Um die an der Siegelfahne befindliche Flüssigkeit in die Inkubationslöcher zurückzuführen, wurde die Platte mit einer schnellen Bewegung nach unten bewegt und abrupt gestoppt. Die Platte wurde 30 Minuten auf einem Ablesespiegel bei Raumtemperatur inkubiert. Nach 30 Minuten Inkubation wurden die Reaktionsmuster abgelesen und aufgelistet.

6. Berechnung der TennaGen-Titer

Anhand der aus den Verdünnungsreihen des Standardextrakts und der Patientenserumextrakte gewonnenen

Reaktionsmuster können die entsprechenden TennaGen-Titer (in Units/ml) einer Ergebnistabelle entnommen werden oder gemäß der Formel S x S' = T x T' errechnet werden. Dabei bedeutet:

S = Units/ml des Standardextrakts

S' = Konzentration des Standardextrakts x Verdünnung des Standardextrakts, bei der eine Hämagglutinationsreaktion erfolgte.

T = Units/ml des Patientenserumextrakts

T' = Konzentration des Patientenserumextrakts x Verdünnung des Patientenserumextrakts, bei der eine Hämagglutinationsreaktion erfolgte.

Hier wurde von der ersten Möglichkeit Gebrauch gemacht.

7. Qualitätskontrolle

Zur Qualitätskontrolle dienten Standardseren (The TennaGen Human Serum Control Kit), die 2,7 Units/ml, 3,9 - 7,7 Units/ml bzw. 10,9 - 15,5 Units/ml TennaGen enthielten. Die Standardseren wurden demselben Verfahren wie die Patientenseren unterworfen. Jedem Assay mit jeweils fünf Patientenseren wurde ein Standardserum angeschlossen.

Bei allen durchgeführten Tests stimmten die angegebenen TennaGen-Titer der Standardlösungen mit den gewonnenen Ergebnissen überein.

III. Ergebnisse

a) Gesunde Probanden

Bei dreiundzwanzig gesunden Probanden wurde der TennaGen-Titer gemessen. In Tabelle 1) sind die Ergebnisse zusammengefaßt.

Tabelle 1)

TennaGen-Titer in Units/ml	Anteil der Probanden in Prozent	Anzahl der Probanden
1,9	4,4	1
2,7	8,7	2
3,9	60,9	14
5,5	13,0	3
7,7	13,0	3
	100,0	23

Bei zwanzig Probanden, das entspricht 87%, befand sich der TennaGen-Titer im Normbereich. Bei drei Probanden, das sind 13%, war der TennaGen-Titer erhöht, ohne daß ein Hinweis für ein Krankheitsgeschehen vorgelegen hätte.

b) Hyperprolaktinämie

1. Prolaktinproduzierende Hypophysenadenome

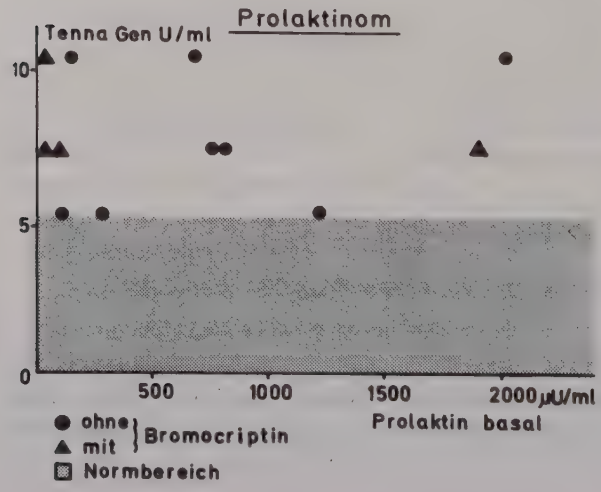
In dieser Gruppe werden alle Fälle zusammengefaßt, bei denen ein prolaktinproduzierendes Hypophysenadenom erstmals manifest wurde oder Rezidivtumoren nach vorausgegangener Resektion

eines Adenoms auftraten. Bei allen Patienten konnte das Hypophysenadenom computertomographisch nachgewiesen werden.

In Tabelle 2) sind die bei Vorliegen eines prolaktinproduzierenden Hypophysenadenoms gemessenen TennaGen-Titer mit den zum Zeitpunkt des TennaGen-Tests gewonnenen Basalwerten der Prolaktinsekretion zusammengefaßt. Bei drei Patienten wurde zur Hemmung der Prolaktinausschüttung Bromocriptin eingesetzt.

Bei sechs der insgesamt neun Patienten fanden sich erhöhte TennaGen-Titer, bei einem Patienten (W.E. 57 J.) lag der TennaGen-Titer im Normbereich und war zu einem späteren Zeitpunkt erhöht. Bei zwei Patienten lagen die TennaGen-Werte im oberen Normbereich.

Abbildung 1)



In Abbildung 1) sind die TennaGen-Titer (Ordinate) gegen die Basalwerte der Prolaktinsekretion (Abszisse) aufgetragen. Eine Abhängigkeit der Prolaktinwerte und TennaGen-Titer läßt sich in den hier gemessenen Bereichen nicht feststellen.

Patienten mit stark erhöhten Prolaktinwerten (S.G. 2050µU/ml) weisen ebenso wie Patienten mit extrem niederer Prolaktinsekretion (F.E. 0µU/ml) erhöhte TennaGen-Titer (10,9 Units/ml) auf. Bei Patienten, deren TennaGen-Titer 7,7 Units/ml betrug, schwankten die Prolaktinwerte zwischen 20 und 1900µU/ml.

Tabelle 2)

	Patient	Bromo-criptin	PRL basal in µU/ml		TennaGen-Titer in Units/ml	
			normal+)	erhöht	normal	erhöht
Erstmanifestation (Chromophobes Hypophysenadenom)	SG44J m			2050		10,9
Rezidivtumoren bei Zustand nach Resektion chromophober Hypophysenadenome	RH42J m		160			10,9
	UH53J w		115		5,5	
	HV59J w		290		5,5	
Rezidivtumoren bei Zustand nach Resektion chromophober Hypophysenadenome mit anschließender Radiatio	HG44J w			670		10,9
				760		7,7
	WE57J w			1200	5,5	
				760		7,7
Rezidivtumoren bei Zustand nach Resektion chromophober Hypophysenadenome	FE55J w	+	0			10,9
	SJ50J w	+	20			7,7
		+	20			7,7
	AB52J w	+		1900		7,7

+) Normalwerte PRL basal Frauen bis 400µU/ml
Männer bis 300µU/ml

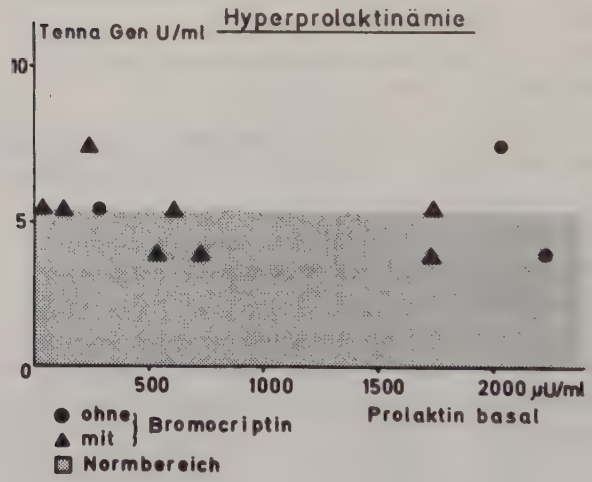
2. Patienten mit Hyperprolaktinämie ohne neuroradiologischen Nachweis eines Hypophysentumors

Tabelle 3) zeigt die TennaGen-Titer und die gleichzeitig gewonnenen Basalwerte der Prolaktinsekretion von acht Patienten, bei denen eine Hyperprolaktinämie bestand. Bei fünf Patienten war bereits eine Radiatio und/oder Resektion eines prolaktinproduzierenden Hypophysenadenoms vorausgegangen. Nach Bestrahlung bzw. postoperativ waren die Prolaktinspiegel weiterhin erhöht, ohne daß ein Tumorrezidiv oder Tumorrestgewebe neuroradiologisch sicher nachgewiesen werden konnte.

Es fanden sich bei sechs Patienten normal hohe TennaGen-Titer, bei einem war der Titer erhöht. Bei einer Patientin (Z.M. 48 J w) war der TennaGen-Titer erhöht, lag aber zu einem späteren Zeitpunkt im Normbereich. In der Zwischenzeit war zur Hemmung der Prolaktinausschüttung Bromocriptin eingesetzt worden. Bei fünf weiteren Kranken wurde die Hyperprolaktinämie ebenfalls mit Bromocriptin therapiert.

In Abbildung 2) sind die TennaGen-Titer (Ordinate) mit den gleichzeitig gemessenen Basalwerten der Prolaktinsekretion (Abszisse) dargestellt. Abbildung 2) zeigt keine Korrelation zwischen Prolaktin und TennaGen in den hier gefundenen Bereichen.

Abbildung 2)



Während die TennaGen-Titer zu verschiedenen Zeitpunkten bei zwei Patientinnen (B.E. 3,9 Units/ml, R.R. 5,5 Units/ml) gleich hoch waren, betrug die Prolaktinsekretion 600 bzw. 690µU/ml und 1700µU/ml (Tab.3). Die relativ konstanten TennaGen-Titer (5,5 und 7,7 Units/ml) und die stark differierenden Prolaktinwerte (0 bis 2050µU/ml) bei der 48jährigen Z.M. belegen, daß keine Korrelation zwischen Prolaktinsekretion und TennaGen-Titer besteht.

Tabelle 3)

	Patient	Bromo-criptin	PRL basal in µU/ml normal	PRL basal in µU/ml erhöht	TennaGen-Titer in Units/ml normal	TennaGen-Titer in Units/ml erhöht
Rezidivierende Hyperprolaktinämie	AA24J w		290		5,5	
Hyperprolaktinämie-Galaktorrhoe-Syndrom	HL41J w			2200	3,9	
	KE50J w	+		540	3,9	
Hyperprolaktinämie bei Zustand nach Radiatio der Hypophysenregion	PJ33J w	+	120		5,5	
Hyperprolaktinämie bei Zustand nach Resektion eines chromophoben Hypophysenadenoms mit anschließender Radiatio	BE25J w	+		1700	3,9	
		+		690	3,9	
Hyperprolaktinämie bei Zustand nach Resektion eines chromophoben Hypophysenadenoms	RR61J w	+		1700	5,5	
		+		600	5,5	
	RG41J w	+	220			7,7
	ZM48J w			2050		7,7
		+	0		5,5	

3. Patienten, bei denen nach Resektion bzw. Radiatio eines prolaktinproduzierenden Hypophysenadenoms keine Rezidive auftraten

Drei Patienten (siehe Tabelle 4)), die sich einer Resektion bzw. Radiatio eines Prolaktinoms unterzogen hatten, wiesen normal hohe TennaGen-Titer auf. Die Prolaktinspiegel lagen ebenfalls im Normbereich. Computertomographisch lag kein Anhalt für einen Rest- oder Rezidivtumor vor.

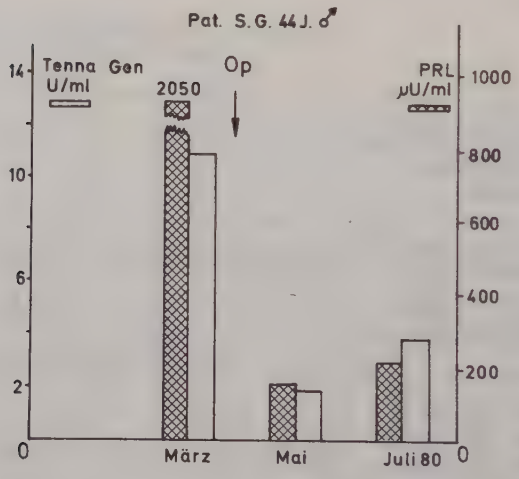
Tabelle 4)

	Patient	PRL basal in uU/ml	TennaGen-Titer in Units/ml
Zustand nach Radiatio eines Hypophysenadenoms	KA71J w	140	3,9
Zustand nach Resektion eines chromophoben Hypophysenadenoms	SG44J m	200 200	1,9 3,9
Zustand nach Resektion eines eosinophilen Hypophysenadenoms mit Hyperprolaktinämie	RG37J m	90	5,5

4. Verlauf

Bei einem Patienten (SG44J m) wurde im Untersuchungszeitraum eine Resektion eines chromophoben Hypophysenadenoms durchgeführt. Den Verlauf der TennaGen-Titer und des Prolaktinspiegels prä- und postoperativ zeigt Abbildung 3).

Abbildung 3)



Präoperativ bestand eine Hyperprolaktinämie mit einem Basalwert von 2050µU/ml, nach Gabe von Thyreotropin-Releasing-Hormon(TRH) Anstieg auf über 6000µU/ml. Der TennaGen-Titer war mit 10,9 Units/ml stark erhöht. Eine intra- und bis nach suprasellär reichende Raumforderung war computertomographisch verifiziert. Die Ausdehnung des Tumors im Bereich des Chiasma opticum führte zu einer bilateralen Hemianopsie.

Zwei Monate nach Resektion eines chromophoben Hypophysenadenoms war der Prolaktinspiegel mit 160µU/ml basal normal, nach TRH-Stimulation mit 280µU/ml unauffällig. Der TennaGen-Titer lag nun mit 1,9 Units/ml im Normbereich.

Zwei weitere Monate später hatte der Patient normal hohe Prolaktinspiegel (basal 200µU/ml, nach TRH-Stimulation 250µU/ml). Der TennaGen-Titer war mit 2,7 Units/ml wiederum normal hoch.

c) Akromegalie

1. Hypophysenadenome mit erhöhter hGH-Sekretion

Die TennaGen-Titer von Patienten mit florider Akromegalie, bei denen ein Hypophysenadenom computertomographisch nachgewiesen werden konnte, sind zusammen mit den gleichzeitig gemessenen hGH-Spiegeln in Tabelle 5) dargestellt.

Bei drei der insgesamt vier Patienten waren die TennaGen-Titer erhöht, bei einem Patienten lag der Wert im Normbereich. Drei Patienten erhielten zum Untersuchungszeitpunkt Bromocriptin. Einer dieser Patienten (B.M.) wies keine erhöhten Werte für hGH und TennaGen auf, wobei Hormonbefunde ebenso wie neuroradiologische und ophthalmologische Befunde bereits mehr als ein Jahr unverändert waren.

Tabelle 5)

	Patient	Bromo-criptin	hGH basal in ng/ml		TennaGen-Titer in Units/ml	
			normal+)	erhöht	normal	erhöht
Erstmanifestation	FP 26J m			7,5		10,9
	GV 23J m	+		27,0		7,7
Rezidivtumoren bei Zustand nach Resektion eines Hypophysenadenoms mit anschließender Radiatio	PE 39J w	+		26,0		7,7
	BM 58J w	+	4,5		3,9	

+) Normalwerte hGH basal 0-5 ng/ml

2. Patienten mit florider Akromegalie ohne neuroradiologischen Nachweis eines Hypophysenadenoms

Bei zwei Patienten mit florider Akromegalie, bei denen eine Radiatio bzw. Resektion eines Hypophysenadenoms vorausgegangen waren, konnte computertomographisch kein Hinweis für ein Adenom-Rezidiv gefunden werden. Die hGH-Spiegel waren stark erhöht, bei beiden Kranken wurde deshalb die hGH-Sekretion mit Bromocriptin gehemmt. Die TennaGen-Titer (siehe Tabelle 6)) befanden sich im Normbereich.

3. Patienten ohne Rezidivtumor nach Resektion eines Hypophysenadenoms wegen Akromegalie

Nach erfolgreicher Operation lagen bei dieser Patientin die hGH-Werte im Normbereich. Der TennaGen-Titer war nicht erhöht (siehe Tabelle 7)).

Tabelle 7)

	Patient	hGH basal in ng/ml	TennaGen-Titer in Units/ml
Zustand nach Resektion eines Hypophysenadenoms	FE59Jw	1,75	5,5

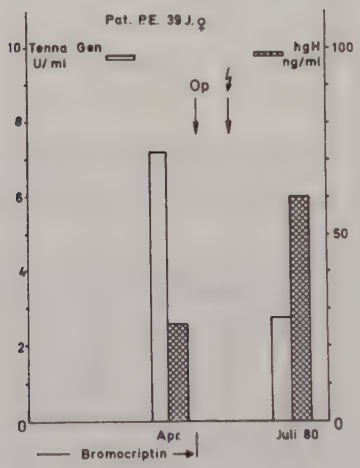
Tabelle 6)

	Patient	Bromo-criptin	hGH basal in ng/ml normal	hGH basal in ng/ml erhöht	TennaGen-Titer in Units/ml normal	TennaGen-Titer in Units/ml erhöht
Floride Akromegalie bei Zustand nach Radiatio	SA 58J m	+		16,0	3,9	
Floride Akromegalie bei Zustand nach Resektion eines Hypophysenadenoms	GF 61J w	+		Ø	3,9	
		+	5,6		5,5	

4. Verläufe

Bei zwei Patienten konnten TennaGen-Titer vor und nach Resektion eines Hypophysenadenoms gewonnen werden. Die Verläufe sind in den Abbildungen 4a) und 4b) dargestellt und werden nachfolgend gesondert beschrieben.

Abbildung 4a)



Bei der 39jährigen Patientin (P.E.) war bereits 1968 und 1977 ein Hypophysenadenom (eosinophil) wegen Akromegalie reseziert worden.

Es trat dann erneut ein Rezidiv auf. Im April 1980 wurde ein Hypophysenadenom

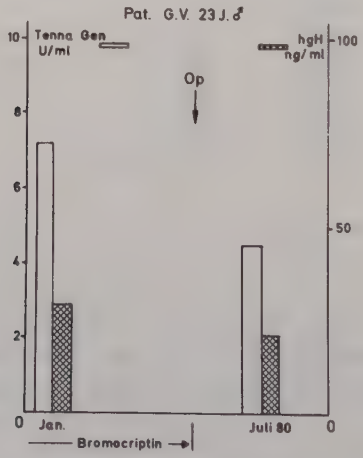
neuroradiologisch nachgewiesen. Die hGH-Werte lagen unter der Therapie mit Bromocriptin basal bei 26 ng/ml, nach Stimulation mit Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) bei 25 ng/ml. Der TennaGen-Titer war mit 7,7 Units/ml erhöht. Ende April wurde ein chromophobes Hypophysenadenom reseziert, im Juni mußte wegen computertomographisch nachgewiesenem Tumorrestgewebe eine Nachbestrahlung der Hypophysenregion erfolgen.

Im Juli 1980 waren die hGH-Spiegel mit 60 ng/ml basal (ohne Bromocriptin) weiterhin stark erhöht, ein Computertomogramm lag nicht vor. Der TennaGen-Titer lag mit 2,7 Units/ml im Normbereich.

Abbildung 4b)

Bei diesem Patienten (G.V.23J) bestand ein akromegaler Riesenwuchs bei computertomographisch nachgewiesenem Hypophysenadenom. Das Gesichtsfeld war geringfügig eingeengt. Der TennaGen-Titer war im Januar 1980 mit 7,7 Units/ml erhöht, die hGH-Werte betrugen unter der Medikation mit Bromocriptin 27 ng/ml basal, nach Stimulation im TRH-Test 29 ng/ml. Anfang Juli wurde ein Hypophysenadenom (histologisch: Mischtypadenom) reseziert. Ende Juli 1980 fand sich postoperativ ein TennaGen-Titer von 5,5 Units/ml, die hGH-Werte waren ohne Sekretionshemmung mit Bromocriptin mit 21 ng/ml weiterhin stark erhöht. Ein Computertomogramm lag zu diesem Zeitpunkt nicht vor.

Abbildung 4b)



d) Hypophysenadenome mit vermehrter hGH- und Prolaktinsekretion

Tabelle 8)

	Patient	Bromocriptin	PRL basal in µU/ml	hGH basal in ng/ml	TennaGen-Titer in Units/ml
Hypophysenadenom mit Akromegalie und Hyperprolaktinämie	KK46Jw	+	530	5,3	3,9
Hypophysenadenom mit vermehrter hGH- und PRL-Sekretion. Zustand nach Teilresektion des Hypophysenadenoms (eosinophil) Zustand nach Apoplexie des Hypophysenadenoms mit spontanem Rückgang der hGH-Sekretion und der klinischen Symptomatik der Akromegalie	TE37Jw	Ø	500	1,3	7,7

In dieser Gruppe sind Hypophysenadenome mit vermehrter hGH- und Prolaktinsekretion zusammengefaßt. Bei der 46jährigen Patientin K.K. wurde die Hormonsekretion mit Bromocriptin gehemmt, der TennaGen-Titer betrug 3,9 Units/ml. Bei der zweiten Patientin (T.E. 37J.) war nach einer Apoplexie des Hypophysenadenoms die hGH-Sekretion spontan zurückgegangen, es bestand aber weiterhin eine Hyperprolaktinämie. Der TennaGen-Titer war bei ihr mit 7,7 Units/ml erhöht.

e) Morbus Cushing

Tabelle 9)

	Patient	TennaGen-Titer in Units/ml
ACTH-bildendes Hypophysenadenom(mit Nebennierenhyperplasie rechts nach bilateraler Adrenalektomie wegen Morbus Cushing, rechts wurde 1/8 stehengelassen. Computertomographischer Nachweis eines intraselläre Adenoms)	HM 58Jw	5,5
Morbus Cushing bei Zustand nach Adrenalektomie und Zustand nach Hypophysektomie Verdacht auf Rezidiv des Nelson-Tumors Computertomographisch kein Hinweis auf Tumor im Bereich der NNR-Loge	FI 26Jw	7,7
Morbus Cushing bei Zustand nach Adrenalektomie links. Computertomographisch bestand kein Hinweis auf eine intra- oder juxtaselläre Raumforderung oder auf einen Tumor im Bereich der NNR-Loge	KH 40Jw	10,9
Morbus Cushing bei Zustand nach bilateraler Adrenalektomie	FM 50Jw	1,9

Bei zwei Patientinnen mit Morbus Cushing waren die TennaGen-Titer erhöht. Dabei bestand bei der 26jährigen Patientin F.I. nach Computertomographie der Verdacht auf ein Rezidiv des Nelson-Tumors.

Bei der 58jährigen Patientin H.M. lag der computertomographische Nachweis eines Nelson-Tumors vor, der TennaGen-Titer war jedoch wie bei der vierten Patientin (F.M.) nicht erhöht.

f) Geschwülste aus entwicklungsgeschichtlichen Resten

1. Craniopharyngeome

Tabelle 10)

	Patient	TennaGen-Titer in Units/ml
Supraselläre Resttumor bei Zustand nach Teilresektion eines Craniopharyngeoms	PJ 40Jm	5,5 7,7
Intra- und supraselläre Resttumor bei Zustand nach Teilresektion und anschließender Radiatio eines Craniopharyngeoms	MS 21Jm	10,9
Zustand nach Resektion eines Craniopharyngeoms Leichte funktionelle Hyperprolaktinämie	FE 41Jw	3,9

Bei zwei Patienten, die an einem Craniopharyngeom erkrankt waren, war bei dem 21jährigen M.S. der TennaGen-Titer mit 10,9 Units/ml stark erhöht, während beim ersten Patienten (P.J.) der TennaGen-Titer im oberen Normbereich lag, aber dann zu einem späteren Zeitpunkt erhöht war (Tab. 10).

Bei Zustand nach Resektion eines Craniopharyngeoms lag bei einer Patientin(F.E.) der TennaGen-Titer im Normbereich. Postoperativ bestand eine leichte funktionelle Hyperprolaktinämie.

2. Chordome

Tabelle 11)

	Patient	TennaGen-Titer in Units/ml
Infiltrativ wachsendes Chordom (Z.n.Radiatio der Parametrien wegen Collum-Ca IIb. Kein Hinweis auf Metastasen im Knochenszintigramm und Oberbauchsonogramm)	SH 60Jw	10,9
Z.n.Bestrahlung des Chordoms (Computertomographisch wurde ein Wachstumsstillstand des Chordoms nachgewiesen)		1,9
Intra- und parasellär wachsendes Chordom	EE 63Jw	5,5
Z.n.Resektion Z.n.palliativer Rezidiv-Operation Z.n.Radiatio der Orbitaregion und der Schädelbasis		

Bei der 60jährigen Patientin S.H., die an einem Chordom erkrankt war, konnte vor und nach Bestrahlung des Chordoms der TennaGen-Titer gemessen werden. Vor Bestrahlung betrug der TennaGen-Titer 10,9 Units/ml. Nach Bestrahlung wurde durch Computertomographie ein Wachstumsstillstand des Tumors festgestellt, der TennaGen-Titer war auf 1,9 Units/ml gesunken.

Bei der zweiten Patientin war bereits eine Bestrahlung des Chordoms vorausgegangen. Der Tumor zeigte seit mehr als einem Jahr keine Progredienz. Der TennaGen-Titer lag im oberen Normbereich.

g) Lymphome

1. Maligne Lymphome

Die TennaGen-Titer der Patienten, die an einem malignen Lymphom erkrankt waren, sind in Tabelle 12) dargestellt. Drei Patienten wiesen mit 7,7 Units/ml leicht erhöhte TennaGen-Werte auf, wobei sich ein Patient in Vollremission befand. Die anderen drei Patienten, zwei davon in Vollremission, hatten keine erhöhten TennaGen-Werte.

Tabelle 12)

	Patient	TennaGen-Titer in Units/ml
Lymphocytisches malignes Lymphom mit Nachweis eines monoklonalen Immunglobulins vom Typ IgG Kappa (keine Metastasen)	HA 71Jm	7,7
Lymphoplasmocytoides Immunocytom (oculocutaner Typ) Z.n. 8.Stoß nach COP-Schema Z.n. Bestrahlung des Orbita-Tumors	AL 76Jm	5,5
Chronische lymphatische Leukämie und centroblastisch-centrocytisches malignes Lymphom Stadium IV (sog. Richter-Syndrom) Z.n. Stehfeldbestrahlung beider Halsseiten CVP-Chemotherapie	RV 79Jw	7,7

Fortsetzung Tabelle 12)

maligne Lymphome in Vollremission	Patient	TennaGen-Titer in Units/ml
Lymphogranulomatose IIB Z.n. Mantelfeldbestrahlung supradiaphragmal Z.n. 6.BCG-Scarification (Blutbild ausgeglichen; Sono-Abdomen, CT-Abdomen und Knochenscintigramm o.B.)	GL 73Jw	7,7
Extranoduläres follikuläres centroblastisch-centrocytisches malignes Lymphom Z.n. Polychemotherapie: 2mal MOPP, 1mal Mustagen/Prednisolon, 7mal ACP-Alkeran-Prednisolon, 8mal COP-Stoß Z.n. Stehfeldbestrahlung der linken Halsseite Z.n. Elektronenstehfeldbestrahlung des Tumorbereichs am frontalen Haaransatz Rö-Thorax, Rö-Schädel, Knochenscintigramm, CT-Abdomen, Sono-Abdomen, Sternalpunktat o.B.	MH 55Jw	5,5
Centroblastisches Lymphom IVb Z.n. Neckdissection bds. und Radiatio Z.n. Ileohemicolektomie rechts mit Radiatio (histol.: Centroblastisches Lymphom) Z.n. 8.Stoß der polychemischen Therapie nach CHOP-Schema Rö-Thorax, CT-Schädel, Sono-Abdomen und CT-Abdomen o.B.	MK 38Jw	5,5

2. Chronisch-lymphatische Leukämie

In dieser Patientengruppe mit lymphatischen Systemerkrankungen niedriger Malignität wiesen zwei Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie erhöhte TennaGen-Titer auf (Tabelle 13).

Tabelle 13)

	Patient	TennaGen-Titer in Units/ml
CLL Zustand nach fraktionierter Milzbestrahlung	GE 46Jm	15,4
CLL Zustand nach Gegenfeldbestrahlung des Mediastinums	HT 66Jw	7,7
CLL Zustand nach fraktionierter Milzbestrahlung Zustand nach intermittierender cytostatischer Therapie mit Chlorambucil (Leukeran)	SP 87Jm	5,5
CLL Zustand nach fraktionierter Milzbestrahlung Zustand nach cytostatischer Therapie mit Chlorambucil	RT 76Jw	1,9

3. Monoklonale Gammopathien

Bei drei Patienten, bei denen eine monoklonale Gammopathie bestand, befand sich der TennaGen-Titer im Normbereich, während bei einer Patientin (M.A. 68 J.) der TennaGen-Titer mit 7,7 Units/ml leicht erhöht war (Tabelle 14).

Tabelle 14)

	Patient	TennaGen-Titer in Units/ml
IgG-Lambda-Plasmozytom Zustand nach Chemotherapie mit Melphalan Zustand nach Knochenmarkdepression	SJ 65Jw	3,9
IgA-Lambda-Plasmozytom Chemotherapie mit Melphalan	MA 53Jw	5,5 5,5
Monoklonale Gammopathie IgG	VJ 70Jm	1,9
Monoklonale Gammopathie IgM (Morbus Waldenström) Zustand nach Thyreoiditis Chemotherapie mit Melphalan	MA 68Jw	7,7

h) Mamma-Karzinome

Bei allen vier Patientinnen mit Mamma-Karzinomen (Tabelle 15) waren die TennaGen-Titer erhöht, obwohl bei zwei Kranken kein Anhalt für Metastasen vorlag. Bei allen Patientinnen wurde eine Nachbestrahlung des Primärtumors durchgeführt, die bei zwei Kranken zwei Jahre zurücklag, bei M.A. zehn Jahre und bei P.E. zwölf Jahre.

Tabelle 15)	Patient	TennaGen-Titer in Units/ml
Zustand nach Ablatio mammae rechts 1969 und Nachbestrahlung Zustand nach Totalexstirpation wegen Uterus myomatosus Röntgen-Thorax : Ganzkörper-Szintigramm: o.B., kein Hinweis CT-Abdomen : auf Metastasen Sono-Abdomen : Enzyme :	PE 62Jw	10,9
Zustand nach radikaler Mastektomie rechts 1979 und Nachbestrahlung (Histologie: Solides Karzinom der Mamma mit Sinuskatarrh regionärer Lymphknoten ($T_2N_0M_0$)) Leber-Milz-Szintigramm: Knochen-Szintigramm : o.B., kein Hinweis CT-Abdomen : auf Metastasen Röntgen-Thorax :	BI 57Jw	10,9
Zustand nach Ablatio mammae links 1971 wegen Carcinoma solidum simplex mit Nachbestrahlung Multiple Lungen- und Pleurametastasen mit tumorösem Erguß links Knochenmetastase rechtes Hüftgelenk Lymphoedem linker Arm mit Haut- und ulcerierenden Lymphknotenmetastasen Cytostatische Stoßtherapien ab 2/77	MA 70Jw	15,4
Zustand nach Ablatio mammae links wegen Carcinoma solidum 1979 mit Nachbestrahlung Leber- und Knochenmetastasen Zustand nach Uterusexstirpation wegen Descensus uteri Thyreopriver Hypoparathyreoidismus bei Zustand nach Strumateilresektion wegen Knotenstruma	BM 52Jw	21,9

i) Verschiedene intrakranielle Tumoren

Tabelle 16)

	Patient	TennaGen-Titer in Units/ml
Hypophysentumor: Zustand nach Probe-exzision 1975 (histologisch:Hämangioperi-cytom) (Carotisangiographie 1980: kein Anhalt für Hämangio-pericytom) Exzessive Hyperprolak-tinämie bei Verdacht auf Prolaktinom (PRL basal größer 7000µU/ml)	DJ 46Jm	10,9
Meningeom: Destruierend wachsendes Meningeom (histologisch:M.vom Transitionaltyp) Pulmonale Metastasen Hyperprolaktinämie (PRL basal 950µU/ml)	GM 71Jw	10,7
Cystische Raumforderung im Bereich des 3.Ventrikels Zwischenhirnsyndrom Exophthalmus Hemiparkinson Gynäkomastie Hyperprolaktinämie (PRL basal 580µU/ml)	SD 36Jm	7,7
Zustand nach Operation bei granulomatösem supraselläre m Tumor mit Hyperpro-laktinämie	KG 31Jm	3,9

Beim ersten Patienten (D.J. 46J.) dieser Gruppe bestand ein Hypophysentumor mit exzessiver Hyperprolaktinämie. Nach einer Probeexzision, die fünf Jahre zurücklag, wurde histologisch ein Hämangiopericytom diagnostiziert. Die Carotisangiographie zum Zeitpunkt der TennaGen-Bestimmung ergab keinen Hinweis auf ein Hämangiopericytom, wodurch der Verdacht auf ein Prolaktinom erhärtet wurde. Der TennaGen-Titer war mit 10,9 Units/ml stark erhöht.

Die 71jährige G.M. war an einem Meningeom mit pulmonalen Metastasen erkrankt, der TennaGen-Titer war erhöht.

Beim dritten Patienten dieser Gruppe bestand eine cystische Raumforderung unklarer Genese im Bereich des dritten Ventrikels. Der TennaGen-Titer war mit 7,7 Units/ml ebenfalls erhöht.

Der vierte Patient (K.G. 31J.) wies bei Zustand nach Operation eines granulomatösen suprasellären Tumors keinen erhöhten TennaGen-Wert auf.

j) Sonstige

In dieser Patientengruppe (Tabelle 17) wiesen vier Patienten erhöhte TennaGen-Titer auf. Sie waren an einem Fibromyosarkom, einer Epidermoidzyste, einem Stein-Leventhal-Syndrom und einer Colitis ulcerosa erkrankt.

Tabelle 17)

	Patient	TennaGen-Titer in Units/ml
Fibromyosarkom Z.n.Teilresektion (Kein Hinweis auf Metastasen im CT-Abdomen, Sono-Abdomen und Knochenszintigramm)	PF 62Jm	7,7
C-Zell-Karzinom der Schilddrüse mit multiplen Lungen- und Lebermetastasen (Ganzkörperszintigramm: keine extrathyreoidale Speicherung)	KF 58Jw	5,5
Akromegaloid bei Z.n.Uterusexstirpation wegen Collum-Ca und anschließender Radiatio Z.n.Hemicolektomie bei Ascendens-Ca Z.n.Op. einer inkarcernierten Hernie	GJ 57Jw	5,5
Epidermoidzyste (supra-,para- und retroselläre)	SJ 27Jm	7,7
bei Z.n.Resektion der Epidermoidzyste		5,5
Colitis ulcerosa Z.n.Hypophysektomie wegen Morbus Cushing(eosinophiles Hypophysenadenom) Z.n.Adrenalektomie bds.wegen Hypercortisilismus bei Nebennierenrindenadenom	WL 31Jw	15,5 15,5

Fortsetzung Tabelle 17)

	Patient	TennaGen-Titer in Units/ml
Hypertrichose, Dysmenorrhoe (CT-Schädel o.B.)	ZC 18Jw	5,5
Stein-Leventhal-Syndrom mit Oligomenorrhoe	VA 25Jw	7,7
Adrenaler Hirsutismus (Dehydroepiandrosteron-Fraktion erhöht. Kein Hinweis für virilisierenden Tumor im Bereich der Nebennieren oder der Ovarien)	DM 40Jw	5,5
Zustand nach Nephrektomie und Adrenalektomie rechts wegen eines NNR-Tumors bei Hirsutismus (Postoperativ waren Plasma-ACTH und -testosteron unauffällig, die übrigen Androgenfraktionen niedrig normal)	JE 45Jw	5,5

IV. Diskussion

1. Kritik der Methodik

Der Hämagglutinationsinhibitionstest zur Bestimmung von TennaGen im Serum stellt ein Verfahren dar, das ohne großen technischen Aufwand durchgeführt werden kann. Bei Doppelbestimmungen des TennaGen-Titers mit demselben Patientenserum wurden bei parallelen oder zeitlich verschobenen Bestimmungen gleich große Antigenkonzentrationen gemessen. Zur Qualitätskontrolle dienten Standardseren. Bei allen Kontrollen stimmten die angegebenen TennaGen-Titer der Standardlösungen mit den gewonnenen Ergebnissen überein.

2. TennaGen bei gesunden Probanden

Die ersten TennaGen-Titer-Bestimmungen von Potter et al.(11) zeigten, daß ein Titer größer als 5,5 Units/ml einerseits am häufigsten mit dem Vorliegen eines Kolonkarzinoms korrelierte und andererseits mit der geringsten Anzahl falschpositiver Bestimmungen, d.h. Titererhöhungen bei Fehlen jeglicher Anzeichen einer malignen Erkrankung, verbunden ist. Bei einer umfangreichen Studie an 1347 hospitalisierten Patienten, die keine neoplastischen und keine gastrointestinalen Erkrankungen hatten, wurden bei 10,7% (144) der Patienten erhöhte TennaGen-Werte , d.h. Werte über 5,5 Units/ml, festgestellt. Jordan et al.(5) fanden bei einer Gruppe von 1090 gesunden Probanden ("normal individuals") in 6,8% der Fälle erhöhte TennaGen-Titer. Bei einer Gruppe von 590 Rauchern

war bei 6,9% die TennaGen-Konzentration erhöht(12). Die Angaben von Potter und Mitarbeitern und Jordan und Mitarbeitern stimmen mit den von uns gewonnenen Ergebnissen an gesunden Probanden bei relativ geringen Fallzahlen weitgehend überein. Wir fanden bei 13% der Fälle erhöhte TennaGen-Titer, wobei der höchste TennaGen-Wert 7,7 Units/ml betrug.

3. TennaGen-Bestimmung bei Prolaktinomen und Patienten mit Hyperprolaktinämie

Die Ergebnisse zeigen, daß bei Prolaktinomen, die computertomographisch nachgewiesen werden konnten, die TennaGen-Werte im Serum von sechs (sieben, wenn man die zeitweilige Erhöhung des TennaGen-Titers bei Z.M. 48 J w mit berücksichtigt) der insgesamt neun Patienten erhöht waren (Tab. 2). Im Gegensatz dazu befanden sich die TennaGen-Titer bei Patienten mit Hyperprolaktinämien, bei denen computertomographisch kein Hinweis auf ein Hypophysenadenom gefunden werden konnte, bis auf zwei Fälle im Normbereich (Tab 3).

Bei den in Tabelle 2) zusammengefaßten Prolaktinomen handelt es sich zum überwiegenden Teil um Rezidivtumoren. Darunter befinden sich drei Rezidivtumoren, die zum Zeitpunkt des TennaGen-Tests nicht endokrin-aktiv waren. Bei zwei Patientinnen (U.H. 53 J w und H.U. 59 J w) lagen hier die TennaGen-Werte im Normbereich. Es stellt sich deshalb die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen TennaGen-Titer und sezerniertem Prolaktin besteht. Vergleicht man dazu die gleichzeitig gemessenen Prolaktin-Spiegel mit den TennaGen-Titern aus

Tabelle 2) und 3), so kann man in den vorgefundenen Werte-Bereichen (Prolaktin 0 - 2200µU/ml, TennaGen 1,9 - 10,9 Units/ml) unter den beiden Größen keine Korrelation feststellen (siehe Abbildung 1) und 2)).

Vielmehr spielt bei der Erhöhung des TennaGen-Wertes die Größe des Adenoms eine wesentliche Rolle. Auf welche Weise die Erhöhung hierbei zustande kommt, kann im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden. Bei den in Tabelle 3) zusammengefaßten Patienten konnte trotz exzessiver Hyperprolaktinämie kein computertomographischer Nachweis eines Tumors geführt werden. Es kann jedoch unterstellt werden, daß insbesondere bei einigen Patienten, bei denen Adenom-Resektionen vorausgegangen waren, endokrin-aktive Resttumoren vorhanden waren, die sich jedoch ebenso wie Mikroprolaktinome einem neuroradiologischen Nachweis entziehen. Dieser Verdacht wird bei zwei Patientinnen durch ophthalmologische Befunde erhärtet. Bei einer Patientin (A.A. 24 J w) trat zwei Jahre vor dem Zeitpunkt der TennaGen-Bestimmung eine Galaktorrhoe auf, gleichzeitig wurde eine flüchtige Hemianopsie diagnostiziert, die sich jedoch zurückbildete. Bei der zweiten Patientin (R.R. 61 J w) vergrößerten sich vier Jahre nach Resektion eines chromophoben Hypophysenadenoms die bitemporalen Gesichtsfeldausfälle geringfügig. Bei den übrigen Patienten lagen keine pathologischen ophthalmologischen Befunde vor.

Mit ein Grund für eine fehlende Progredienz der Mikroprolaktinome und Resttumoren könnte im Einsatz von Bromocriptin zur Therapie der Hyperprolaktinämie liegen. War bisher klinisch nur eine Hemmung der Prolaktin-Sekretion durch Bromocriptin bewiesen, so wird in neueren Mitteilungen über

Wachstumsstillstand und Tumorregressionen von Prolaktinomen unter Bromocriptin-Therapie berichtet (1,3,7,8,9,14,17). Röntgenologisch wurden eine Rekalzifizierung der Sellakontur und eine Verkleinerung des Sellavolumens nachgewiesen (9,17). Andere Autoren dokumentierten bei Patienten mit Prolaktinomen eine Rückbildung des Tumors durch Computertomographie (3,7,8). Bei Patienten mit Hyperprolaktinämie-Galaktorrhoe-Syndrom und Gesichtsfeldausfällen, bei denen jedoch neuroradiologisch kein Hypophysenadenom nachgewiesen werden konnte, normalisiert sich das Gesichtsfeld unter Bromocriptin-Therapie (16). Dies legt die Vermutung nahe, daß neben einer Hyperplasie der Hypophyse auch ein Mikroadenom als ein ätiologischer Faktor des Hyperprolaktinämie-Galaktorrhoe-Syndroms in Betracht gezogen werden muß. Diese Beobachtung von Wachstumsstillstand und Regressionen bei Prolaktinomen wird als antimitotischer Effekt des Bromocriptin durch Hemmung der c-AMP- und DNS-Aktivität gedeutet (9).

Die TennaGen-Bestimmung bei Patienten, die sich einer Resektion und/oder Radiatio eines prolaktinproduzierenden Hypophysenadenoms unterzogen hatten und deren Prolaktin-Sekretion sich normalisiert hatte, ergab normal hohe TennaGen-Werte (Tabelle 4). Von besonderem Interesse ist hier der prä- und postoperative Verlauf der TennaGen-Titer bei einem Patienten (S.G. 44 J m, siehe S.18 unter 4.Verlauf). Hier war bei Vorliegen eines großen Adenoms der TennaGen-Titer mit 10,9 Units/ml präoperativ stark erhöht. Zwei bzw. vier Monate nach Resektion war der TennaGen-Wert mit 1,9 und 2,7 Units/ml in den Normbereich

zurückgekehrt. Der Prolaktinspiegel war auf normalhohe Werte gesunken, die Hypophysenfunktionsprüfungen mit Gabe von Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) unauffällig. Über Titerschwankungen in dieser Größenordnung (8,2 - 9 Units/ml) liegen keine Mitteilungen vor. Auch unsere Untersuchungen ergaben bei mehreren TennaGen-Bestimmungen bei denselben Patienten im Intervall von zwei bis drei Monaten konstante oder nur diskret veränderte (kleiner als 3,2 Units/ml) TennaGen-Plasmaspiegel. Der Abfall des TennaGen-Titers kann deshalb nur mit der erfolgreichen Resektion des Hypophysenadenoms in Zusammenhang gebracht werden.

Ob bei erfolgreicher Resektion eines Prolaktinoms allgemein ein Titerabfall oder umgekehrt ein Titeranstieg bei einem Rezidiv erwartet werden darf, kann hier nicht entschieden werden, auch wenn die Ergebnisse der prä- und postoperativen TennaGen-Titer (Tabelle 2) und 4)) diesen Schluß nahelegen. Die Beobachtung normaler TennaGen-Titer während oder nach Einsatz von Bromocriptin zur Therapie der Hyperprolaktinämie bzw. von nachgewiesenen Prolaktinomen könnte ein Hinweis dafür sein, daß TennaGen als Indikator für Wachstumsstillstand oder Tumorregression gewertet werden kann. Um definitive Aussagen über die Zuverlässigkeit des TennaGen in den obengenannten Bereichen machen zu können, müßten weitere Untersuchungen über den TennaGen-Titer-Verlauf bei einzelnen Patienten vorgenommen werden. Falls sich der bisher gewonnene, eher positive Eindruck bestätigt, wäre TennaGen eine Bereicherung in der Diagnostik zur Unterscheidung einer funktionellen Hyperprolaktinämie von einer Hyperprolaktinämie, die durch ein Adenom verursacht wird, sowie insbesondere zur Verlaufskontrolle nach Resektion prolaktinproduzierender Adenome.

4. Akromegalie

Bei Patienten, die an einer Akromegalie erkrankt waren, fanden wir im Verhalten des TennaGen-Plasma-Spiegels den Prolaktinomen vergleichbare Ergebnisse. Eine Erhöhung des TennaGen-Titers kann auch hier eher mit der Größe als der endokrinen Aktivität des Adenoms in Zusammenhang gebracht werden. So fanden wir bei drei von vier Patienten mit neuroradiologisch dokumentiertem Hypophysentumor erhöhte TennaGen-Titer (Tab.5). Bei drei Patienten wurde Bromocriptin eingesetzt. Während bei zwei Patienten mit hohen TennaGen-Titern die hGH-Sekretion nicht entscheidend gesenkt werden konnte, sondern eher ein stetiger Anstieg der Hormonwerte zu verzeichnen war, erreichte bei einer Patientin die hGH-Sekretion Normalwerte. Wiederholte computertomographische Kontrollen zeigten keine Progredienz des Tumors, der TennaGen-Titer befand sich im Normbereich.

Ebenfalls keine erhöhten TennaGen-Werte wiesen drei operativ bzw. radiologisch vorbehandelte Patienten (Tabelle 6) und 7)) auf; bei zwei Patientinnen wurde nach Bestrahlung bzw. Resektion weiterhin eine vermehrte hGH-Sekretion gemessen, jedoch ohne neuroradiologischen oder ophthalmologischen Hinweis auf ein Tumor-Rezidiv. Die vermehrte hGH-Sekretion wurde mit Bromocriptin gehemmt.

Eine fehlende Tumorprogredienz kann auch hier als Effekt des Bromocriptin interpretiert werden. Auch wenn seltener als bei Prolaktinomen Tumorregressionen von Hypophysenadenomen mit vermehrter hGH-Sekretion computertomographisch dokumen-

tiert werden konnten, so sind doch zahlreiche Beobachtungen von Verminderung der Gesichtsfeldausfälle gemacht worden, die ebenfalls als anatomische Regression eines Adenoms gewertet werden können (8,17). Eine noch größere Quote von Tumorverkleinerungen als bei alleinigem Einsatz von Bromocriptin ließ sich durch eine kombinierte Therapie mit Bestrahlung und Bromocriptin-Medikation erzielen(17). Normale TennaGen-Titer scheinen hierbei die fehlende Tumorprogredienz zu belegen.

Die Beobachtungen über einen postoperativen Abfall des TennaGen-Titers sind in den beiden vorliegenden Fällen nicht einfach zu interpretieren. Zum einen war nur bei der operierten und nachbestrahlten Patientin (P.E. 39 J w) ein deutlicher Rückgang von 7,7 Units/ml auf 2,7 Units/ml TennaGen zu verzeichnen. Beim zweiten Patienten (G.V. 23 J m) ist der Rückgang um 2,2 Units/ml zu gering, als daß man es auf die Resektion zurückführen könnte. Bei anderen Patienten traten Titerschwankungen in dieser Größenordnung ohne Änderung im Krankheitsverlauf oder in der Therapie ebenfalls auf (Tab.5)). Zum anderen deuten die Ergebnisse der hGH-Kontrollen auf inkomplette Resektionen hin.

Auch bei den Hypophysentumoren mit Akromegalie müßten noch weitere Fallstudien folgen, um definitiv entscheiden zu können, ob ein postoperativer Abfall des TennaGen-Titers eine komplette Resektion belegt. Da sich an der Änderung der klinischen Symptome oft nicht mit Sicherheit entscheiden läßt, ob eine Akromegalie noch aktiv, erfolgreich behandelt oder ausgebrannt ist (13), wäre hier TennaGen in Kombination mit Hormonkontrollen ein nützliches diagnostisches Hilfsmittel.

5. Hypophysenadenome mit vermehrter hGH- und Prolaktin-Sekretion

Bei zwei Hypophysenadenomen mit Akromegalie und Hyperprolaktinämie - ein intraselläres Adenom war jeweils computertomographisch nachgewiesen - war bei einer Kranken der TennaGen-Titer normal. Zur Sekretionshemmung wurde Bromocriptin eingesetzt. Bei der zweiten Patientin rezidivierte ein Hypophysenadenom, nachdem ein Jahr zuvor eine HVL-Apoplexie vorausgegangen war. Interessanterweise fiel dabei jedoch nur eine Hormonkomponente, nämlich hGH, aus. Der TennaGen-Titer war erhöht. Es können bei diesen Adenomen analoge Schlußfolgerungen wie bei Prolaktinomen und Hypophysenadenomen mit Akromegalie gezogen werden.

6. Morbus Cushing

Bei zwei Patientinnen mit neuroradiologisch nachgewiesenem Nelson-Tumor war der TennaGen-Titer nur bei einer Patientin mäßig erhöht, bei der zweiten Patientin lag er im Normbereich. Ebenso konträr verhielt sich der TennaGen-Wert bei zwei weiteren Patientinnen mit Morbus Cushing ohne Nachweis eines Tumors im Bereich der Hypophyse oder der Nebennieren mit einer starken Erhöhung auf 10,9 Units/ml bzw. einem extrem niederen Wert von 1,9 Units/ml. Eine Erhöhung des TennaGen-Titers bei Morbus Cushing läßt deshalb keine Rückschlüsse auf ein tumoröses Geschehen zu. Auch konnte keine Korrelation zwischen Plasmakortisol bzw. ACTH und TennaGen festgestellt werden.

7. Geschwülste aus entwicklungsgeschichtlichen Resten

Craniopharyngeome

Craniopharyngeome entstehen aus Resten der Rathkeschen Tasche, die in der Entwicklung als Ausstülpung der vorderen Mundbucht zur Ausbildung des Hypophysenvorderlappens führt (2). In Abweichung von der Norm wurde Gewebe, das während der Entwicklung vorlag, nicht zurückgebildet. Suzuki und Tanaka (15) fanden bei der Untersuchung von Tumorflüssigkeit aus Craniopharyngeomen einen signifikant erhöhten CEA-Gehalt +). Wir fanden im Serum von Patienten mit Craniopharyngeomen erhöhte TennaGen-Titer. Nach kompletter Resektion eines Craniopharyngeoms lag der TennaGen-Titer bei einem Patienten im Normbereich (Tab.10)).

+) Dainabot CEA Kit

Chordome

Chordome sind Geschwülste, die von persistierenden Resten der nicht zurückgebildeten Chorda dorsalis ausgehen. Bei einem unbehandelten Chordom war der TennaGen-Wert stark erhöht. Nach Bestrahlung kam es, wie in einem weiteren Fall, zu einem Wachstumsstillstand des Tumors. Der TennaGen-Titer lag nach Bestrahlung bei beiden Patientinnen im Normbereich (Tab.11)).

Die TennaGen-Bestimmung kann in der Überwachung von Craniopharyngeomen und Chordomen zur Beurteilung der Behandlung und zur Verlaufskontrolle nützlich sein.

8. Lymphome

Die TennaGen-Bestimmungen bei Lymphomen von unterschiedlichem Malignitätsgrad (Tab.12 - 14)) ergab ein recht uneinheitliches Bild. Die TennaGen-Titer waren teils niedrig normal, teils stark erhöht, ohne daß ein Bezug zur Malignität oder Ausbreitung der Lymphome ersichtlich war. Bei Lymphomen sind klinische, hämatologische und radiologische Befunderhebungen in ihrer Aussagekraft einer TennaGen-Bestimmung weit überlegen. TennaGen kann hier demzufolge kein diagnostischer Wert beigemessen werden.

9. Mamma-Karzinome

In der Gruppe der Mamma-Karzinome waren bei allen Patientinnen die TennaGen-Werte erhöht, obwohl bei zwei Patientinnen (10,9 Units/ml) keinerlei Hinweise auf eine Metastasierung gefunden wurden. Bei den beiden anderen Patientinnen lag eine ausgedehnte Filialisierung vor (Tab.15)). Hier kann eine gewisse Korrelation zwischen TennaGen-Konzentration im Serum und der Ausbreitung des Karzinoms vermutet werden. Doch sind die Fallzahlen zu gering, um darüber eine definitive Aussage machen zu können. Potter et al. (11) fanden in einer Gruppe von Karzinomen der Brust bei 27% einen erhöhten TennaGen-Wert. Studien über den TennaGen-Titer-Verlauf liegen jedoch nicht vor. Hier wäre anhand größerer Fallzahlen zu überprüfen, ob dem TennaGen-Test neben der CEA-Bestimmung im Nachsorge-Programm eine gewisse Bedeutung zukommt.

10. Verschiedene intrakranielle Tumoren

Ein Patient (D.J. 46 J m) mit einem Hypophysentumor wies einen erhöhten TennaGen-Titer auf. Unklar blieb hier die Ursache der Hyperprolaktinämie. Ein intra- oder suprasellär gelegenes Hämangiopericytom könnte wohl eine Hyperprolaktinämie hervorrufen, doch sprechen die exzessiven Basalwerte der Prolaktinsekretion mit 7000µU/ml (Tab.16)) eher für das Vorliegen eines Prolaktinoms. Auch die Carotisangiographie gab keinen Anhalt für ein Hämangiopericytom.

Eine Patientin mit Meningeom wies ebenso wie ein Patient mit einer cystischen Raumforderung unklarer Genese im Bereich des dritten Ventrikels mäßig erhöhte TennaGen-Werte auf. Diese Ergebnisse zeigen wiederum, daß TennaGen-Titer-Erhöhungen durch eine Vielzahl von Erkrankungen verursacht werden können.

11. Sonstige

Auffällig waren in dieser heterogenen Gruppe eine starke Erhöhung des TennaGen-Titers bei einer Colitis ulcerosa, mäßige Titer-Erhöhungen bei einem Stein-Leventhal-Syndrom, einer Epidermoidzyste und einem Fibromyosarkom. Potter et al.(11) fanden bei 33,3% der Patienten mit Colitis ulcerosa erhöhte TennaGen-Titer. Es zeigt sich aber auch, daß bei verschiedensten Erkrankungen die TennaGen-Werte die Grenze des als pathologisch gewerteten Konzentrationsbereiches erreichen.

V. Zusammenfassung

Mittels Hämagglutinationsinhibitionstest wurde im Serum die Konzentration des Karzinoembryonalen Antigens TennaGen mit Schwerpunkt auf Tumoren der Hypophyse, Geschwülsten aus entwicklungsgeschichtlichen Resten, Lymphomen und Mammakarzinomen gemessen.

Bei Prolaktinomen und Hypophysenadenomen mit Akromegalie waren die TennaGen-Titer bei einem großen Prozentsatz erhöht, wenn die Tumoren eine Größe erreicht hatten, die einen computertomographischen Nachweis erlaubte. Nach Resektion eines Prolaktinoms und eines Hypophysenadenoms mit Akromegalie fielen die präoperativ erhöhten TennaGen-Titer auf Normalwerte zurück.

Die TennaGen-Konzentrationen waren bei Geschwülsten aus entwicklungsgeschichtlichen Resten, d.h. Craniopharyngeomen und Chordomen , erhöht.

Bei Lymphomen von unterschiedlichem Malignitätsgrad konnte kein einheitliches Verhalten des TennaGen-Spiegels festgestellt werden.

Eine exzessive TennaGen-Erhöhung fand sich bei Mammakarzinomen mit ausgedehnter Metastasierung.

Bei grenzwertig erhöhten TennaGen-Titern ergeben sich Schwierigkeiten bezüglich der Entscheidung, ob die Erhöhung auf das tumoröse Geschehen zurückzuführen ist oder auf eine Begleiterkrankung, da Titer-Erhöhungen bei nichttumorösen Erkrankungen und selbst bei Gesunden vorkommen.

VI. Literaturverzeichnis

(1) Corenblum, B.: Bromocriptine in pituitary tumors. Lancet 1978/II, 786.

(2) Eder, M. und Gedigk, P. (Hg.): Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie, 30.Aufl.Berlin/Heidelberg/New York: Springer 1977, 243.

(3) Galvan, G., J. Frick, T. Irnberger: Bromocriptin-induzierte zystische Tumorregression bei fortgeschrittenen Prolactinomen. Dtsch. med. Wschr. 106, 1981, 637-642.

(4) Gold, P., and Freedman, S.: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J. Exp. Med. 121, 1965, 439-462.

(5) Jordan, T.A., T.P. Potter, J.D. Jordan, K.Johnston and H.A. Lasater: Tennessee Antigen - A new tumor marker. Federation Proceedings 38, 1979, 1070.

(6) Kleist v., S., C. Wagener, H. Breuer: Kritische Bewertung der sogenannten Tumormarker. Onkologie 6/1980, 310-315.

(7) Landolt, A.M., Wüthrich, R., Fellmann, H.: Regression of pituitary prolactinoma after treatment with bromocriptine. Lancet 1979/I, 1082.

(8) McGregor, A.M., M.F. Scanlon, R. Hall, K. Hall: Effects of bromocriptine on pituitary tumour size. Brit. med. J. 1979/2, 700-703.

(9) Mühlenstedt, D., F. Osmers und H.P.G. Schneider: Regression eines Hypophysenadenoms unter Bromocriptin. Arch. Gynecol. 226, 1978, 341-346.

(10) Persijn, J.P.: Carcino-embryonic antigen 1970-1980. Neth. J. Med., 23, 1980, 1-3.

(11) Potter, T.P., Jordan, T.A., J. Jordan, H.A. Lasater: Tennessee Antigen (TennaGen): Characterization and immunoassay of a tumor associated antigen. Sherwood Medical 1979, 467-490.

(12) Potter, T.P., J.D. Jordan, T.A. Jordan: Assay Summary. Compendium of assays for immunodiagnosis of human cancer. Herberman, ed. Elsevier 1979, 217-224.

(13) Siegenthaler, W., (Hg.): Klinische Pathophysiologie, 4.Aufl. Stuttgart: Thieme 1979, 303-315.

(14) Sobrinho, L.G., M.C.P. Nunes, M.A. Santos, J.C. Mauricio: Radiological evidence for regression of prolactinoma after treatment with bromocriptine. Lancet 1978/II, 257-258.

(15) Suzuki, Y. and Tanaka, R.: Carcinoembryonic antigen in patients with intracranial tumors. J. Neurosurg 53, 1980, 355-360.

(16) Vaidya, R.A., S.D. Aloorkar, N.R. Rege, B.T. Maskati, R.P. Jahangir, A.R. Sheth, S.K. Pandya: Normalization of visual fields following bromocriptine treatment in hyperprolactinemic patients with visual field constriction. Fertil. and Steril. 29 , 1978, 632-636.

(17) Wass, J.A.H., M.O. Thorner, M. Charlesworth, P.J.A. Moult, J.E. Dacie, A.E. Jones, G.M. Besser: Reduction of pituitary-tumour size in patients with prolactinomas and acromegaly treated with bromocriptine with or without radiotherapy. Lancet 1979/II, 66-70.

L E B E N S L A U F

Am 21 Mai 1956 wurde ich, Ulrich Markus M a c k, als zweites von drei Kindern des Diplom-Landwirts Dr. Matthias Mack und der pharmazeutisch-technischen Assistentin und Hausfrau Agnes Mack, geb. Scherer, in Aulendorf geboren.

Am 15. Dezember 1978 wurde ich in Tübingen mit Ingeborg Höhne getraut. Am 30. Januar 1981 wurde unser Sohn Christian geboren.

Schulen: 1963 - 1966: Grundschule Aulendorf
1966 - 1975: Gymnasium Aulendorf
Tag der Reifeprüfung: 26. Mai 1975

Studium: Oktober 1975 - September 1976:
Studium der Biologie, Chemie und Geographie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Oktober 1976 - September 1983:
Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Ärztliche Vorprüfung: 25. August 1978

Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 30. August 1979

Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 19. März 1982

Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 25. April 1983